**ГЕМОБЛАСТОЗЫ И ЛЕЙКОЗЫ**

ГЕМОБЛАСТОЗАМИ называют группу опухолей, возникших из кроветворных клеток. ОПУХОЛЬЮ называют плохо контролируемую организмом плюс-ткань, которая возникла из одной мутировавшей клетки.

ЛЕЙКОЗЫ - это гемобластозы, при которых костный мозг повсеместно заселен опухолевыми клетками. ЛЕЙКОЗЫ - опухоль, исходящая из родоначальных (стволовых) кроветворных клеток с первичным поражением костного мозга.

Кроме лейкозов, в группу гемобластозов входят гематосаркомы, возникшие из кроветворных клеток, но представляющие собой вне костномозговые разрастания бластных клеток. Несколько реже других гемобластозов встречаются лимфоцитомы - опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов или образованные разрастаниями, идентичными лимфатическому узлу, но мало или совсем не поражающие костный мозг.

**ЭТИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЗОВ**

Роль ионизирующей радиации.

Весьма поучительна частота острых лейкозов среди больных спондилезом, которым с целью обезбаливания облучали позвоночник. Роль химических мутагенов.Возможность повышения частоты лейкозов среди лиц, подвергшихся воздействию бензола, известна давно.

Роль вирусов. К настоящему времени существует большой экспериментальный материал по возможной вирусной природе лейкозов у животных. В процессе экспериментальных исследований были выявлены вирусные онкогены - гены, способные заставлять клетку непрерывно пролиферировать после встраивания в ее геном.

Роль наследственности. Лейкоз может возникнуть в семьях, где уже наблюдались больные лейкозом аналогичной формы, зарегистрированы генетические дефекты с изменениями или без изменений хромосом.

**ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙКОЗОВ.**

Понятие о патогенезе обычно связано с клиническими проявлениями болезни. Однако для опухолей, особенно злокачественных, это положение не всегда справедливо.

Гемабластозы объединяет ряд общих черт, относящихся к категории первичных признаков. Прежде всего это своеобразная "системность" поражения, обусловленная ранним метастазированием опухолевых клеток в органы кроветворения. Следующим важным признаком является угнетение нормального кроветворения и в первую очередь ростка, послужившего источником опухолевого роста. Это понятно, для того, чтобы возникла опухоль, состояляющие ее клетки должны получить некоторые преимущества роста по сравнению со своими нормальными гомологами.

Диссеминация лейкозных клеток относится к первичным механизмам патогенеза гемобластозов. Если раки и саркомы из некроветворных клеток дают метастазы обычно не на ранних этапах развития опухоли, то при лейкозах способность к метастазированию по системе кроветворения проявляется с самого начала, т.к. источником опухолевого роста служат ближайшие потомки стволовой клетки, в норме способные выходить в кровь и образовывать колонии повсюду в кроветворной ткани. Даже на самых ранних этапах болезни, когда при случайном исследовании крови обнаруживаются единичные бластные клетки, в любом участке костного мозга они уже обычно составляют десятки процентов.

Если метастатический путь распространения рака всегда казался несомненным, хотя бы по морфологической однотипности метатстазов и основной опухоли, то для лейкозов такое метастатическое распространение опухолевых клеток представляется невозможным. Вопрос был разрешен доказательством клоновой сущности гемобластозов.

Клоновое происхождение гемобластозов. Само по себе подтверждение роли мутации в происхождении ряда лейкозов и гематосарком служит серьезным основанием для представления о том, что лейкозные клетки являют собой клон - потомство одной мутировавшей клетки и несут в себе признаки первоначально мутировавшей клетки.

Хромосомный анализ острых лейкозов, возникших у больных эритремией, леченных радиоактивным фосфором, выявил однозначные специфические хромосомные изменения в опухолевых клетках (например, кольцевые хромосомы). Это является прямым следствием радиационного воздействия и доказательством мутационной природы этих форм острого лейкоза, их происхождения из одной клетки.

При хроническом лимфолейкозе также обнаружена однотипность лейкозных клеток в каждом конкретном случае по цитоплазматическому и поверхностному иммуноглобулину.

Установлены следующие отличия лейкозной клеточной популяции от нормальной:

1)асинхронизм процессов пролиферации и дифференциации вследствие нарушения, а чаще блокады - дифференциации;

2) большая продолжительность жизни;

3) удлинение генерационного времени (времени клеточного или митотического цикла) почти вдвое (до 48-84 часов) без значительного расширения периода синтеза ДНК - S-фазы;

4) наличие в лейкозном клоне двух клеточных популяций - пролимерирующей и непролиферирующей.

Показано, что одна пролиферирующая лейкозная клетка, утратившая способность к дифференциации, но сохраняющая потенциальные возможности к неконтролируемому числу клеточных делений, во много раз превышающему регламентированное число делений нормальной клетки (около 6), через 40 последовательных делений (в среднем за 3 месяца) дает огромное количество клеток, массой около 1 кг. Прдполагается, что именно это число лейкозных клеток является тем рубежом, с которого начинаются клинические проявления острого лейкоза. В действительности этот происходит значительно медленнее, потому что в митотическом цикле участвует лишь небольшая часть лейкозных клеток - пролиферирующая субпопуляция.

Приведенные данные позволяют утверждать, что в основе большинства лейкозов лежит не извращение деятельности всей системы кроветворения, не нарушение созревания здоровых клеток, а появление вначале одной, а затем, из не, множества лейкозных клеток - лейкозного клона.

Опухолевая прогрессия в патогенезе гемобластозов. Впервые концепция опухолевой прогрессии была выдвенута в 1949 году Фулдсом при изучении поведения опухоли молочной железы мышей.

Общие положения опухолевой прогрессии были введены в лейкозологию А.И.Воробьевым в 1965 г. Теперь представление об опухолевой прогрессии существенно отличается от первоначального следующимим особенностями: во-первых, доказана клональность лейкозов человека, следовательно, прогрессия должна анализировать поведение одной группы клеток, возникших из одной клетки, т.е. первоначально строго однородных; во-вторых, было показано, что в основе прогрессии лежит повышенная изменчивость, прежде всего хромосомная, лейкозных клеток, приводящая к появлению в рамках первоначального опухолевого клона новых мутантных клонов - субклонов, отбор которых и определяет изменчивость свойств опухоли.

В последние годы продемонстрирована неслучайность, специфичность этих хромосомных изменений и в ходе процесса, и в его прогрессии. В результате таких мутаций опухоль приобретает поликлоновый характер. Дальше организм начинает "работать" против себя: из множества субклонов патологических клеток, составляющих опухоль, преимущественное размножение будет обеспечено наиболее автономным субклонам, а субклон, наиболее подвластные регулирующим системам организма, в частности, гормональным влияниям, не получат возможности значительного роста. Здесь возможна некоторая аналогия с естественным отбором, происходящим в природе.

На настоящее этапе наших знаний патогенезе гемобластозов человека можно следующим образом свормулировать закономерности их опухолевой прогрессии.

1.Гемобластозы, как правило, проходят две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую - появление субклонов (злокачественную). Однако смена стадий происходит с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковым интервалом.

2. Важнейшей особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь нормального гомолога опухолевых клеток.

3. Закономерна смена дифференцированных клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфоцитомах, бластными, определяющими развитие бластного лейкоза, или гематосаркомы.

4. Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией.

5. Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми.

6. Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпивает скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большей по площади.

7. Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкемизироваться, т.е. метастазировать в костный мозг.

8. Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового, адаптированного к данной ткани субклона, метатстазы ведут себя в разных органах независимо, нередко они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям.

9. В условиях современной цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффектному лечению означает качественно новый этап в ее развитии. В рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии, если пролиферируют клетки опухолевого клона, доминирующего до рецидива.

Лейкоз может последовательно проходить разные этапы прогрессии, но иногда болезнь начинается с симптомов, которые свойственны конечному этапу: с угнетения нормальных ростков кроветворения, образования опухолевых конгломератов из бластных клеток в разных органах или с резистентности к обычным цитостатическим препаратам.

Каждый этап прогрессии представляет собой качественное изменение клеток, причем нередкл лишь некоторой их части.

Итак, опухолевая прогрессия представляет собой качественное изменение в поведении и морфологии опухолевых клеток, возникающие в результате повышенной изменчивости их генетического оппарата, приводящие к развитию поликлоновости и отбору наиболее автономных субклонов.

Принципы разделения злокачественных и доброкачественных опухолей системы крови. Для разделения злокачественных и доброкачественных опухолей системы крови в качестве критерия принимается наличие или отсутствие у гемобластозов свойств опухолевой прогрессии. Их отсутствие на протяжении длительного периода опухолевого роста позволяет относить такой лейкоз к категории доброкачественных, тогда как злокачественные опухоли кроветворной системы обнаруживают закономерности опухолевой прогрессии. Очень важным признаком является клинический динамизм злокачественной опухоли, с одной стороны, и монотонное течение без проявления качественных сдвигов при доброкачественных - с другой.

Данная дифференциация двух типов опухолей системы крови до некоторой степени условна, т.к. одна и таже опухоль может быть и доброкачественной (хронический миелолейкоз и лимфолейкоз на протяжении большей части болезни), и злокачественной (те же лейкозы в терминальной стадии, когда они трансформируются в острый лейкоз или саркому).

Механизм угнетения нормального кроветворения при гемобластозах. Само по себе угнетение нормального гемопоэза при опухолях из кроветворных клеток является важнейшим звеном их патогенеза. По-видимому, нет какого-то одного механизма угнетения нормального кроветворения, таких механизмов может быть несколько.

Известно, что угнетение эритроцитопоэза и гранулоцитопоэза при сублейкемическом миелозе связано с постепенным вытестением нормального микроокружения кроветворной ткани за счет фиброза костного мозга, индуцируемого лейкозными клетками. Культуральные исследования показали, что и сыворотка больных, и сами лейкозные клетки при разных формах лейкозов оказывают и подавляющее, и стимулирующее влияние на рост культур как стромальных, так и кроветворных клеток. Доказано, что лейкозные клетки способны избыточно вырабатывать колониестимулирующий фактор, специфически сильнее действующий на лейкозные, чем на нормальные, клетки-предшественники гемопоэза. Есть данные о том, что лейкозные клетки способны более активно, чем нормальные, отвечать на ростовые факторы - лимфокины.

Одни исследователи предполагают механическое вытеснение лейкозными клетками нормальных, другие - конкуренцию за питание нормальной и патологической групп клеток. Не отрицая эти механизмы, необходимо отметить специфичность этого феномена при лейкозах, когда между распространенностью опухолевых клеток в костном мозге и угнетением нормальных ростков нет отчетливой связи.

Таким образом, развитие лейкоза можно представить схематически как цепь событий, начинающихся с предшествующего лейкозу этапа повышенной мутабельности нормальных кроветворных клеток, латентного периода, в течение которого в одной из таких нормальных клеток появляется специфическая мутация и активируется определенный ген (или гены) ведущий к возникновению опухолевой клетки, к ее безграничной моноклональной пролиферации, означающей развитие доброкачественной стадии лейкоза в каком-то из кроветворных ростков. Затем уже в опухолевой клетке случаются повторные мутации, происходит отбор специфически мутировавших автономных субклонов, ведущий к прогрессии и становлению злокачественной опухоли.

**КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ**

Еще в конце прошлого века все лейкозы по морфологии клеток были разделены на две группы: острые и хронические. Группу острых лейкозов объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют молодые, так называемые бластные клетки. Название форм острого лейкоза происходит от названий нормальных предшественников опухолевых клеток: миелобласты, эритробласты, лимфобласты и др. Острый лейкоз из морфологически неидентифицируемых бластных клеток получил название не дифференцируемого.

В группухронических лейкозов входят дифференцирующиеся опухоли системы крови. Основной субстрат этих лейкозов составляют морфологически зрелые клетки.

По ФАБ-классификации острые лейкозы подразделены на 3 группы:

I. Нелимфобластные миелогенные лейкозы:

II. Лимфобластные лейкозы:

III. Миелопоэтические дисплазии или миелодиспластический синдром (МДС).

Классификация хронических лейкозов, так же как и острых, подчинена практическим целям. Все хронические лейкозы отличает одна особенность: они длительно (за редким исключением) остаются на стадии моноклоновой доброкачественной опухоли.

Будучи зрелоклеточными опухолями, хронические лейкозы обозначаются по названиям зрелых и созревающих клеток, которые составляют субстрат опухоли. Выделяют следующие варианты хронических лейкозов:

1. Хронический миелолейкоз (вариант с Ph-хромосомой взрослых, стариков и вариант без Ph-хромосомы).

2. Ювенильный хронический миелолейкоз с Ph-хромосомой.

3. Детская форма хронического миелолейкоза с Ph-хромосомой.

4. Сублейкемический миелоз.

5. Эритремия.

6. Хронический мегакариоцитарный.

7. Хронический эритромиелоз.

8. Хронический моноцитарный.

9. Хронический макрофагальный.

10. Хронический тучноклеточный.

11. Хронический лимфолейкоз.

12. Волосатоклеточный лейкоз.

13. Парапротеинемические гемобластозы.

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ.**

Острый лейкоз - заболевание из группы гемобластозов, злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящую из костного мозга, патоморфологическим субстратом которой являются лейкозные бластные клетки,соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения.

Клинические проявления острого лейкоза являются следствием пролиферации и накопления злокачественных лейкозных бластных клеток, количественно превышающих условный пороговый рубеж (около 1000 млрд), за которым истощаются компенсаторные возможности организма.

Основой клинической симптоматики острого лейкоза служат процессы гиперплазии опухолевой ткани и признаки подавления нормального кроветворения. Хотя симптомы развернутой фазы нелеченного острого лейкоза весьма разнообразны и охватывают почти все важнейшие системы организма, однако основная клиническая картина очерчена ярко и типично, она складывается из четырех основных синдромов:

1) гиперпластического;

2) геморрагического;

3) анемического;

4) интоксикационного.

Гематологическая картина острых лейкозов.

Картина крови в развернутой стадии острого лейкоза весьма характерна. Помимо анемии (нормо- или гиперхромной, макроцитарной) и тромбоцитопении, отмечаются изменения числа лейкоцитов в довольно широких пределах: от ,1 х 10 59 /л до 100 х 10 59 /л с преобладанием форм с нормальным и сниженным лейкопеническим (38%) или сублейкемическим (44%) числом лейкоцитов. Лишь у 18% больных количество лейкоцитов превышает 50 х 10 59 /л.

Клеточный состав гемограммы и миелограммы чаще бывает мономорфным, представленным в основном бластными клетками. Зрелые гранулоциты выявляются в виде единичных палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении - лейкемическое зияние (hiatus leikemicus), характерная для острого лейкоза.

При нелимфобластных лейкозах в периферической крови могут обнаруживаться незрелые гранулоциты: промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, несколько маскирующие феномен лейкемического зияния. Однако их количество невелико (обычно не более 10%), значительно меньше, чем при хроническом миелолейкозе.

У 20% больных отмечаются алейкемические формы заболевания (отсутствие бластных клеток в гемограмме). Однако в этих случаях состав периферической крови не остается нормальным. Как правило, наблюдается панцитопения (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), в гемограмме нарушаются клеточные соотношения, чаще за счет преобладания лимфоцитов. В таких случаях особую диагностическую ценность имеет исследование костного мозга.

В трепанате при острых лейкозах выявляют диффузную или крупноочаговую инфильтрацию костного мозга бластными элементами с нарушением нормальных соотношений костномозгового кроветворения, увеличением массы деятельного костного мозга, рассасыванием кости и участками кровоизлияний.

Стадии острого лейкоза.

I стадия. Первая атака заболевания. Эта стадия развернутых клинических проявлений, первый острый период, охватывающий время от первых клинических симптомов заболевания, установления диагноза, начала лечения до получения эффекта от проводимого лечения.

II стадия. Ремиссия. Ремиссия острого лейкоза - это невилирование патологических проявлений процесса под воздействием противолейкозной терапии, называемой терапией индукции. Различают полные и неполные ремиссии.

В соответствии с международными критериями полной клинико-гематологической ремиссией называется состояние, характеризующееся полной нормализацией клинической симптоматии (длительностью не менее 1 месяца), анализов крови и костного мозга с наличием в миелограмме не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов.

Учитывая возможность миелотоксического воздействия терапии индукции, в период становления ремиссии может быть незначительная анемия (не ниже 100 г/л), лейкопения (не менее 1 х 10 59 /л зрелых гранулоцитов) и небольшая тромбоцитопения (не менее 100 х 10 59 /л).

Ремиссия считается достигнутой при условии постепенной нормализации этих показателей.